Beitrag zur Frage der Agranulocytose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Waldemar Feer

von Aarau

Basel 1926 . . Benno Schwabe & Co.

Beitrag zur Frage der Agranulocytose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Waldemar Feer

von Aarau

Basel 1926 .˙. Benno Schwabe & Co.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor *R. Staehelin*

Herrn Prof. *R. Staehelin* sei hier mein bester Dank ausgedrückt

Separat-Abdruck aus der Schweiz. Med. Wochenschrift Nr. 22, 1926

Das Krankheitsbild der Agranulozytose wurde 1922 von Werner Schultz zuerst beschrieben. Die Krankheit befällt beide Geschlechter, aber besonders Frauen von gutem Ernährungszustand in mittleren Jahren. Sie beginnt plötzlich mit allgemeinem Krankheitsgefühl, oft Schüttelfrost, hohem Fieber, Halsschmerzen. In der Mund- und Rachenhöhle, oft an den Tonsillen, zeigen sich pseudomembranöse und ulcerös-gangränöse Vorgänge, welche jedoch auch an anderen Körperstellen vorkommen können. Die Lymphdrüsen können geschwollen sein, Ikterus besteht fast immer, allgemeine hämorrhagische Diathese fehlt. Im Blut beträgt die Zahl der weißen Blutkörperchen 1800 bis „fast keine" pro cmm; die neutrophilen und eosinophilen Leukozyten fehlen fast ganz oder ganz, nur Lymphozyten und Monozyten sind da. Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, sowie Hämoglobingehalt, Blutgerinnungszeit und Blutungszeit sind fast normal; pathologische Zellen kommen nicht vor. Leber und Milz sind manchmal vergrößert. Ohne Remissionen, unter hohem Fieber verläuft die Krankheit in einigen Tagen bis einigen Wochen fast immer tödlich.

Pathologisch-anatomisch fehlen Konstitutionsanomalien. Ulzeröse und gangränöse Prozesse finden sich an der Rachen- und Darmschleimhaut, dort typhusähnlich, auch an anderen Schleimhäuten. Die Milz zeigt keine Zeichen von Sepsis, Leber und Drüsen sind unverändert. Mikroskopisch ist typisch im Knochenmark die Zellarmut, das Fehlen der granulierten Leukozyten. Nur lymphoide Zellen sind vorhanden und reichlich Megakaryozyten. Die Oxydasereaktion ist negativ. Die Erythrozyten sind sozusagen intakt. Am Rande der Nekrosen fehlen die polynukleären Leukozyten vollständig.

Die Aetiologie ist unbekannt. Die bakteriologischen Blutbefunde sind nicht eindeutig (Pneumokokken, Pneumococcus mucosus, oft steril). Im Rachen fanden sich einmal Diphtheriebazillen, einmal Pneumococcus mucosus, Spirillen nie. Die Wa.-Reaktion war immer negativ. Kontagiosität und epidemiologischer Zusammenhang besteht nicht.

Pathogenetisch wird eine primäre Schädigung des Knochenmarkes, speziell des Granulozytenapparates, infolge einer unbekannten infektiös-toxischen Ursache angenommen; dadurch wird der Schwund der Granulocyten aus Geweben und Blut hervorgerufen. Fehlen der Granulozyten bedeutet nun Schädigung der Abwehrkräfte des Körpers, Verminderung der Widerstandsfähigkeit, Eintreten von Nekrosen und sekundärer Infektion.

Differential-diagnostisch unterscheidet sich die Agranulozytose 1. der aplastischen Anämie gegenüber durch das Fehlen der haemorrhagischen Diathese, der Blässe und der Schädigung des erythropoetischen Systems, sowie durch die normale Erythrozyten- und Blutplättchenzahl und durch den akuten Beginn und Verlauf. 2. der mit ähnlichem Blutbefund verlaufenden akuten myeloischen und lymphatischen Leukämie gegenüber durch das Fehlen von pathologischen Zellformen im Blut und von myeloischen und lymphatischen Wucherungen in den Geweben. 3. der Influenza gegenüber durch das Fehlen von Epidemie und Ansteckung und, bei der Sektion, von für die Influenza typischen Lungenbefund. 4. der mit extremer Leukopenie verlaufenden Sepsis gegenüber durch das Fehlen von Anämie, haemorrhagischer Diathese, Erythrozyten- und Plättchenverminderung einerseits, sowie von endokarditischen Symptomen, septischer Milzschwellung und eines regelmäßigen positiven bakteriologischen Blutbefundes andererseits.

Bis jetzt sind von *Schultz, Friedemann, Lauter, Elkeles, Lovett, Petri, Zadek, Ehrmann* und *Preuß, Bantz* insgesamt 23 Fälle dieses eng umgrenzten Krankheitsbildes beschrieben worden. *Schultz* und seine Anhänger halten die Agranulozytose für „ein klinisch einheitliches, sich in typischer Form wiederholendes Krankheitsbild", welches „auch durch die pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde als etwas Besonderes aus der Reihe ähnlicher Erkrankungen herausgehoben wird". *Zadek* und *David* und, weniger entschieden auch *Ehrmann, Preuß* und *Lauter* halten dagegen die Agranulocytose nicht für eine besondere Krankheit, sondern nur für einen Symptomenkomplex, welcher bei verschiedenen infektiösen Prozessen auftreten kann.

Es stellt sich die Frage: Ist das Krankheitsbild der Agranulocytose ein selbständiges, essentielles oder ein abhängiges, symptomatisches?

Zum Versuche der Beantwortung dieser Frage wurden die in der gesamten medizinischen Abteilung des Basler Bürgerspitals vom 1. Januar 1915 bis zum 15. November 1925 vor-

Tabelle No. 1	Anzahl der Fälle	Geringste Zahl der W	Geringste Zahl der N in %
I. Blutkrankheiten			
Sekundäre Anämien infolge von			
a) Ulcus ventriculi	4	1500	37,0
b) Hypazidität und Achyliagastrica	4	2000	48,0
c) Magen-Colonfistel	1	1700	—
d) Menorrhagien (Röntgen?)	1	1000	—
e) Tuberkulose	11	1300	54,5
f) Karzinom	7	2400	38,5
Perniziöse Anämie, sichere	36	900	14,3
fragliche	3	1800	46,6
Aplastische Anämie?	1	2600	60,4
Temporäre Hämophilie, Anämie mit hohem Färbeindex	1	1300	66,6
II. Leukämische und Pseudoleukämische Erkrankungen			
Akute myeloische Leukämie	1	1800	55,0
Chronische myeloische Leukämie (Röntgenwirkung)	2	100-200	—
Aleukämische Lymphomatose (Cohnheim)	2	2400	13,6
Lymphogranulomatose, sichere	3	500	44,0
fragliche	1	3000	80,3
III. Hepato-lienale Erkrankungen			
Morbus Banti, sicher	1	1900	—
fraglich	1	700	7,0
Milztumor, Anämia gravis	1	400	70,0
Morbus febrilis (Milztumor, akute Anämie, Leukopenie)	1	2100	—
Hämolytischer Ikterus, sek. Anämie (Aetiologie?)	1	2800	57,3
Leberzirrhose	3	1000	44,0
IV. Innersekretions- u. Stoffwechselstörungen			
Basedow	2	2200	63,3
Osteomalazie	1	3000	66,6
Klimakterische Beschwerden, chron. Gelenkrheumatismus	1	2900	71,5
Gicht	1	2800	68,0
V. Erkrankungen des Zentralnervensystems			
Nervosität, funktionelle Beschwerden	2	1700	66,0
Neurasthenie (Urogenitaltuberkulose?)	1	3000	48,7
Dementia senilis, Arteriosklerose	1	2900	48,0
Psammosarkom der Dura; Apoplexie in der Brücke	1	3000	88,6
VI. Infektionskrankheiten			
Influenza	45	490	47,3
Typhus abdominalis	7	1900	59,0
Paratyphus	3	2400	56,0
Morbilli	4	2300	59,0
Miliartuberkulose	5	500	55,0

	Anzahl der Fälle	Geringste Zahl der W	Geringste Zahl der N in %
VII. Akute und chronische entzündliche Erkrankungen			
Icterus catarrhalis — Ischias	1	2000	53,3
Cholecystitis chron. calculosa; Cystitis chron. Varicen	1	2600	71,0
Cystopyelitis; Arthritis chronica	1	1830	62,0
Bronchitis und Bronchopneumonie	4	1300	67,0
Croupöse Pneumonie	2	2400	38,6
Pleuritis exsudativa; Perinealabsceß	1	2400	—
Polyserositis; Myodeg. cordis; multiple Thrombosen	1	2500	73,5
Endocarditis chron. verrucosa; Bronchitis chronica	1	2800	91,0
Encephalitis circumscripta	1	2400	42,6
Lues III; Alkoholismus, Insomnie	1	2866	58,6
Lues latens; Arthritis deform. Askariden; Cholelithiasis?	1	2100	73,0
Taboparalyse; Polyneuritis (Aetiologie?)	1	2200	82,0
VIII. Septische Erkrankungen			
Sepsis	8	300	kaum zu finden
Hydronephrose, Pyelonephritis, chron. Allgemeininfektion	1	100	6,0
Akute Endocarditis; Arthritis; Myocarditis	1	700	0,0

gekommenen Krankheiten mit starker Leukopenie herausgesucht und insbesondere die Fälle mit extremer Granulophthise näher untersucht.

Im angegebenen Zeitabschnitt wurden 29,498 Patienten behandelt; bei 186 von diesen wurden Leukozytenwerte von 3000 und weniger festgestellt; dies macht 0,63 % der behandelten Patienten aus, welcher Prozentsatz nur eine Minimalzahl darstellt, da nicht bei allen Patienten die Leukozyten gezählt wurden.

Diese 186 Fälle verteilen sich auf die einzelnen Krankheiten folgendermaßen: (W = Leukozyten; N = polymorphkernige neutrophile Leukozyten; Ly = Lymphozyten.) Siehe Tabelle Nr. 1.

Diese Zusammenstellung zeigt, daß bei sehr verschiedenen Krankheiten stärkere Leukopenie auftreten kann, die, wohl in den meisten Fällen, nach *Naegeli* als Ausdruck einer verminderten Leistung der leukopoetischen Organe durch Abnahme und Erschöpfung der Funktion zu betrachten ist. Auf anatomischer Zerstörung dieser Organe hingegen beruht der Leukozytenschwund bei den septischen Erkrankungen, vielleicht auch bei der Osteomalazie, und bei den beiden Fällen röntgenbestrahlter

Tabelle No. 2	Anzahl der W	Anzahl der N	N in %	Ly in %	Monocyten	Eosinophile	Hgb in % d. Norm	R. in Millionen	Besonderes
I. Hämato-lienale Erkrankungen									
Perniziöse Anämie	900	437	45,0	47,4	7,3		28	1,02	
Milztumor, Anämia gravis	400	280	70,0	4,0	12,0	4,0	24	1,42	3,2% Normoblast. 10 Myelocyten
Lymphogranulomatose	500	220	44.0	22,6	27,6	1,6	51	2,64	
Chron. myeloische Leukämie (Röntg.)	100 bis 200	gegen 100 bis 200		ganz vereinzelte			36		
Milztumor, Morbus Banti?	700	49	7,0	61,0	32,0		30	1,58	3,5% Normoblast.
II. Infektiös-septische Erkrankungen									
Sepsis	700	672	96,0	1,0	2,0	1,0	35	2,68	
Miliartuberkulose	500	gegen 500		fast keine	3,0		54	4,18	
Influenza-Pneumonie; mult. Sklerose	900	426	47,3	18,3	3,0	31,3	77	3,0	
Influenza-Pneumonie	490	333	68,0	21,0	8,0				2,0% Myelocyt. 1,0% Myeloblast.
Sepsis chronica (Morb. Werlhofii)	300	120	40,0	51,0	6,0		68		3,0% Mastzellen
Hydronephrose, Pyelonephritis	100	6	6,0	82,0	12,0				
Sepsis hämorrhagica	500	fast 0	kaum zu finden	nur Kl.Ly.			57	2,94	1 Plasmazelle
Akute Endocarditis, Myodeg. cordis	700	0	0,0	94,7	5,3		74	3,96	

chronischer myeloischer Leukämie. Der eine dieser letzteren Fälle wies beim Eintritt eine Leukozytenzahl von 307,500 auf und erreichte als Folge der Röntgenbestrahlung von Milz, Leber

und Knochenmark die Zahl von 100 bis 200 Leukozyten pro cmm; der andere hatte eine maximale Leukozytenzahl von 196,800, welche sich im Laufe der Bestrahlung in eine minimale Leukozytenzahl von 1900 verwandelte. Nicht nur bei Leukämie, wo sie etwa besonders empfindlich wären, reagieren die Leukozyten derart auf Röntgen, sondern auch sonst, wie dies der von *Lovett* berichtete Fall eines an Prostatakarzinom operierten Patienten zeigt, dessen weiße Blutkörperchen infolge Röntgen- und Radiumbestrahlung auf 200 pro ccm sanken.

Die Fälle mit Hypazidität und Achylie mögen ihre Leukopenie der durch die Störung von Nahrungsverwertung bedingten sekundären Anämie verdanken, erinnern jedoch unwillkürlich an die Achylie und Leukopenie bei der perniziösen Anämie.

Von diesen 186 Krankheitsfällen mit starker Leukopenie (3000 und weniger) sind nun diejenigen zusammengestellt worden, deren Leukozytenzahl weniger als 1000 betrug. Siehe Tabelle Nr. 2.

Die fünf Krankheitsfälle der ersten Gruppe sollen, als zum Teil bekannt, zum Teil nicht genügend geklärt, hier nicht weiter besprochen werden, ebenso die beiden Influenzafälle der zweiten Gruppe, da die Blutbefunde bei der Influenzaepidemie von *Rütimeyer* eingehend bearbeitet worden sind, in dessen Arbeit die hier vorliegenden Zahlen über Influenza zum Teil schon mitgeteilt sind. Bekannt ist auch die starke Leukopenie bei Sepsis und Miliartuberkulose. Für die Agranulozytose in Betracht kommen nur die beiden übrigen Fälle, derjenige mit null und derjenige mit 6 Neutrophilen; diese sollen unten auch näher geschildert werden.

Von diesen 13 Patienten, deren Leukozytenwerte unter 1000 waren, sind alle im Spital oder kurz nachher gestorben, mit Ausnahme der Patientin mit dem Milztumor und dem fraglichen Morbus Banti, die 1919 gebessert nach Hause entlassen wurde und die heute noch lebt. Krankheitsfälle mit stärkster Neutropenie verlaufen also nicht unbedingt tödlich: *Lauter* beschreibt einen Fall von Agranulozytose, der in Heilung überging und der nur 20 Neutrophile gehabt hatte; alsdann käme die oben erwähnte Patientin mit 49 Neutrophilen, dann ein Fall von Agranulozytose *(Ehrmann* und *Preuß)* mit 52 Neutrophilen pro cmm, der auch geheilt ist.

Fall 1. 69jährige Wäscherin, als Kind 2mal Lungenentzündung, mit 24 Jahren Nervenfieber, nachher Scharlach, Gehirnentzündung; häufig Schnupfen und Reizhusten. Vor 5 Jahren (1917) kurze Zeit auf der Chirurgie, wegen Abszeß an der Oberlippe. (Aus dem Status der chir. Klinik, Dezember 1917: Lippenfurunkel; Herz reichlich Extrasystolen, sonst o. B. Blut nicht untersucht; geheilt entlassen). Seit 5 Monaten Müdigkeit, Schwächegefühl in den Beinen, Schmer-

zen in den Knien, oft sehr heftig, besonders links. Trotzdem Beruf ausgeübt, bis in den letzten Tagen. Seit einigen Wochen Schmerzen und Schwellung am rechten Handgelenk. Hie und da etwas Herzklopfen, leichte Atemnot bei Anstrengung, öfter Kopfweh. Obstipation. Klimakterisch mit 42 Jahren. Vorher o. B. Eintritt 23. November 1922 unter der Einweisungsdiagnose: Chron. Arthritis, Myodeg. cordis, Hypertonie.

Status: Kräftig gebaut, E. Z. gut. Haut- und Schleimhäute gut gefärbt, im Gesicht leichte Zyanose, keine Oedeme, Sensorium frei, Konjunktiven etwas gerötet, Skleren weiß, Lippen trocken, Zunge feucht, ohne Belag; Rachen und Gaumen etwas venös hyperämisch, rechte Tonsille leicht vergrößert, rechter Gaumenbogen etwas tiefer stehend; Zähne fehlen. Am Hals keine palpablen Drüsen. Atmung gleichmäßig, oberflächlich, etwas beschleunigt. Lungen: hinten beidseits Rasselgeräusche, besonders links. Herz: nicht verbreitert. Aktion regelmäßig, Töne ziemlich leise, 1. Ton an der Spitze etwas unrein, 2. P. T. etwas akzentuiert. Puls regelmäßig, 80, Spannung und Füllung gut; Blutdruck 152 mm Hg (R. R.). Abdomen etwas über Thoraxniveau, Bauchdecken bei Palpation immer gespannt, unterer Leberrand den Rippenbogen nicht erreichend, Milzdämpfung nicht vergrößert. Deutliche Schwellung und Erhöhung der Hauttemperatur am rechten Handgelenk; Bewegungen durch Schmerzen gehemmt. Knie bei Bewegungen schmerzhaft, keine Schwellung, druckempfindlich im ganzen Bereich der Gelenke.

24.—30. November. Vereinzelte Extrasystolen. Schwellung und Schmerzen im rechten Handgelenk unter Melubrin verschwunden.

1. Dezember. Abends Anfall von Atemnot, 10 Minuten lang, Schmerzen auf der Brust.

3. Dezember. Nachts deliriert Patient, morgens noch desorientiert. Temperatur, die bis jetzt immer unter 37,0° war, beträgt 37,1°.

4. Dezember. Anfall von Angina pectoris; Extrasystolen; Mo. beruhigt bald; nachher Erbrechen. Hautfarbe leicht ikterisch, Temperatur 37,2°.

5. Dezember. Brechreiz, trotz Atropin. Abends am ganzen Körper fragliche Urticaria mit starkem Juckreiz (eventl. Arzneiexanthem?), stellenweise roseolaähnlich. Temperatur 37,5, Puls 80.

7. Dezember. Exanthem völlig weg. Allgemeinbefinden etwas besser. Temperatur 36,5°.

9. Dezember. Schmerzen in den Unterschenkeln; an den Füßen leichte Oedeme, besonders links. Vena saphena parva in ihrem ganzen Verlauf sehr stark druckempfindlich, beidseits, links ein undeutlicher Strang fühlbar. Temperatur 37,3°.

13. Dezember. Anfall von Angina pectoris, Koffein beruhigt; Extrasystolen, Temperatur 37,1°.

14.—18. Dezember. Befinden und Appetit besser; häufig Extrasystolen. An der Herzspitze leises systolisches Geräusch. Temperatur 37,0°. Puls 70.

19. Dezember. Nachmittags 38,7°. Plötzlich Ausbruch eines ziemlich grobfleckigen, masernartigen Exanthems, am ganzen Körper, ausgenommen am Gesicht. Keine Quaddeln, sehr geringer Juckreiz; deutlicher Ikterus. Pulsus bigeminus. 128. Blutbefund abends 6 h. Leukozyten 900. Lymphozyten 94,7%. Eosinophile 0,0%. Monozyten 5,3%. Neutrophile 0,0%. Mastzellen 0,0%.

150 Zellen gezählt. Bei nachheriger Durchsicht der Präparate entdeckt Prof. *Staehelin* einen polynukleären Leukozyten.

20. Dezember. Exanthem an den Extremitäten noch deutlich sichtbar. Bis zu den Knien ziemlich starke Oedeme. Temperatur 38,9°. Puls 132, klein, sehr häufige Extrasystolen, oft Erbrechen. Blutdruck 140 mm Hg (R. R.); 25 mg Harnstoff in 100 ccm Blut. Blutbefund: Hgb. = 74% der Norm. R. = 3,96 Millionen, Leukozyten: 700 Blutplättchen stark vermehrt. Erythrozyten o. B.

21. Dezember. Exanthem weg; häufig Brechreiz, trotz Kokain Temperatur 39,0°. Puls um 100. Ikterus deutlicher. Hals und Rachen nicht gerötet, kein Husten. An der Lunge hinten rechts neben der Wirbelsäule ein kleiner Bezirk mit Bronchialatmen. Herz: deutliches systolisches Geräusch über Mitralis und Tricuspidalis. 2. P. T. verstärkt. Mehrmals Stuhlgang: blutigtingierter Schleim.

22. Dezember. Herzklopfen, Brechreiz, häufig Stuhlgang. Temperatur 39,8°, Puls 108, klein, weich, Extrasystolen häufig.

23. Dezember. Exitus letalis.

Urinbefunde: 23. November Sp. opal, Urobilinogen schwach positiv. Sediment: eine Menge Leukozyten und Bakterien, mäßig Blasen- und Plattenepithelien, keine Zylinder und Erythrozyten. 4. Dezember opal, Diazo und Urobilinogen positiv, kein Gallenfarbstoff, wenig Leukozyten. 19. Dezember Urobilinogen stark, Urobilin schwach positiv. Kein Gallenfarbstoff; massenhaft Bakterien, auffallend wenig (2—3) Leukozyten.

Bakteriologischer Blutbefund, 20. Dezember: Nicht hämolysierende Streptokokken.

Sektion: (Dr. *Gerlach*; S. N. 645/22). Diagnose: schwere chronische Myokarditis; akute verruköse Endokarditis der Aortenklappen. Mäßige Stauung von Milz und Leber. Chronische Tonsillitis, chronische Arthritis beider Kniegelenke. Thrombose der Vena femoralis dextra. Kleine herdförmige Bronchopneumonien des rechten Unterlappens. Kleiner Kollapsherd des rechten Oberlappens. Anthrakose und Verödung der Bifurkationslymphknoten. Allgemeine Adipositas. Multiple Fehlbildungen: Leberzyste, akzessorische Leberläppchen, Rindenzysten der Niere, stielgedrehter Polyp des Dickdarms, Zervixpolyp, Graser'sche Divertikel, Gebärmutterpolyp, submuköses Myom des Uterus, Warzen der Haut, submuköses Lipom des Dünndarms, Kropfknoten der Schilddrüse. Beginnende Druckgangrän des Mastdarms und des periproktalen Gewebes durch Druck des Myoms. Keine Geschwüre des Gaumenbogens.

Aus dem Protokoll: Leber groß und dick, fest und derb, überragt den Rippenbogen. Auf der Schnittfläche ist die Zeichnung sehr deutlich, die Schnittfläche ist nicht getrübt, die Zentralvenen treten etwas deutlich hervor; mikroskopisch o. B. Milz gut mittelgroß, die Kapsel mit einzelnen weißlichen Verdickungen, auf der Schnittfläche von guter Konsistenz. Die Pulpa ganz glatt, läßt sich nicht abstreifen. Die Follikel treten deutlich hervor; mikroskopisch o. B. Nebennieren ziemlich groß, zeigen vollkommen entfettete Rinde, das Mark ist etwas erweicht, im übrigen grauweiß, regelrechte Schichtung. Herz: Das Herzfleisch ist außerordentlich stark fleckig, zum Teil eingesunken und streifig weiß; solche Herde finden sich in allen Teilen des Herzens, in der Wand des linken Ventrikels sowohl wie im Herzseptum; mikroskopisch: braune De-

generation und Vermehrung der Adventitialzellen, ohne deutliche entzündliche Infiltrate oder Narben. Halsorgane: Zunge im vorderen Teil ziemlich stark borkig belegt. In der Gegend des rechten Gaumenbogens einige kleine Geschwüre. Die Tonsillen sind wenig vorgebuchtet, zerklüftet, mit der Unterlage verwachsen und von Schwielen durchzogen. Darm: Im unteren Teil des Rektums, dicht über dem Analring: eine Reihe von lochartigen Geschwüren. Im übrigen ist die Schleimhaut von schwarzroten Blutungen durchsetzt, an einer Stelle ist sie abgehoben, dazwischen finden sich ganz kleine mehr hellrote Partien. Im Sigmoid läßt sich eine starke Infiltration durchfühlen. Beim Eröffnen des Darmes sieht man in der Gegend dieser Infiltration eine Reihe von Divertikeln, in deren Umgebung das Gewebe derb infiltriert ist. Die Darmschleimhaut ist im übrigen etwas quellend und flüssigkeitsreich; an einer Stelle eine gestielte, schwarzrote, pendelnde, mit Schleimhaut überzogene Geschwulst. Die Dünndarmschleimhaut ist dick und mit Schleim bedeckt, etwas schwer, aber sonst ohne Veränderungen. Der Magen zeigt einzelne kleine Schleimhautblutungen, ist von regelrechter Dicke der Schleimhaut, nirgends Geschwüre oder Narben. Eierstöcke: unter ihrer Serosa finden sich kleine Blutungen. Knochenmark mikroskopisch: vorwiegend Fettmark, etwas gereizt, auffallend wenig Megakaryozyten. Kniegelenk, mikroskopisch: chronische Arthritis, ohne besondere Merkmale, reine lymphozytäre synoviale Entzündung. Bakteriologische Untersuchung: Herzblut und Milz (aerob, Agar und Bouillon): massenhaft gram-negative plumpe Stäbchen, gram-positive Diplokokken. Milz (agar, anaerob): starke Gasbildung, massenhaft gram-positive plumpe, kurze bis ganz lange Stäbchen, zum Teil in Ketten; massenhaft gram-negative kurze Stäbchen.

Dieser Fall weicht insofern von den von *Schultz* beschriebenen Fällen von Agranulozytose ab, als er einen eher subakuten Verlauf hat, als schwere nekrotisierende Prozesse im Rachen fehlen, als bei der Autopsie im Knochenmark auffallend wenig Megakaryozyten gefunden werden und besonders als kardiale Befunde das klinische und pathologisch-anatomische Bild beherrschen. Streng genommen muß daher dieser Fall, trotzdem alle anderen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde mit der Agranulozytose-Schultz übereinstimmen, als nicht zu ihr gehörend betrachtet werden.

Er ist dagegen aufzufassen als eine chronische Infektion, deren Beginn zumindestens 5 Jahre zurückliegt, die vor allem das Myokard und später die Kniegelenke befallen hat, und die wahrscheinlich von den *Graser'*schen Divertikeln des Sigmoids ausgegangen ist. Diese chronische Infektion hat aus unbekannter Ursache einen akuten Schub erlitten, indem sie nicht nur das Handgelenk und das Endokard befallen hat, sondern auch den Granulozytenapparat. Dieser war, vielleicht durch eben diese chronische Infektion oder auch konstitutionell (die Patientin wies ja multiple Fehlbildungen auf) schon wenig widerstandsfähig, so daß er rasch vollständig zerstört wurde.

Der dadurch bedingte Granulozytenschwund, summiert zum schwerkranken Herzen, bewirkte bald den tödlichen Ausgang. Die ulzerösen Prozesse am Rektum sind, analog den nekrotisierenden Vorgängen im Rachen bei Fällen von *Schultz'*scher Agranulozytose, als Zeichen verminderter Widerstandsfähigkeit der Gewebe infolge des Granulozytenschwundes aufzufassen.

Der beschriebene Fall stellt also eine septische Erkrankung dar, die mit Blutplättchenvermehrung, mit Leukozytenschwund, ohne wesentlichen Milztumor und besonders ohne septische Milzerweichung, sowie ohne allgemeine hämorrhagische Diathese verlaufen ist.

Fall 2. 74jährige Hausfrau. Vor 32 Jahren amputatio mammar. wegen Verdacht auf Karzinom. Seither mehr als 20 Myoma uteri (?). Seit 2 Jahren deswegen zeitweise Störungen der Harn- und Kotentleerung. Jetzige Erkrankung begann plötzlich, vor 3 Tagen, mit Fieber zwischen 38 und 40°, wenig Husten, Herpes labialis. Eintritt 20. November 1924.

Status: Allgemeinzustand dem Alter entsprechend, Sensorium frei, keine Oedeme und Exantheme; Herpes labialis. Zunge trocken, braun, belegt, Tonsillen o. B. Herz o. B. Lungen: hinten vereinzelte nicht klingende Rasselgeräusche und etwas Reiben. Puls 110, Temperatur 39,8. Abdomen etwas aufgetrieben. Leberrand überragt Rippenbogen etwas. Milz nicht vergrößert. Druckschmerz in den Lendengegenden, kein Tumor palpabel. Aus dem kleinen Becken steigt ein harter beweglicher Tumor bis über die Symphyse; etwas druckschmerzhaft. Urin: Eiweiß positiv (Kuppe), Spur Urobilinogen; Uratsediment: wenig Leukozyten, viel granulierte Zylinder und Epithelien der untern und obern Harnwege, reichlich Bakterien, keine Erythrozyten.

21. November: Leukozyten im Blut: 600. Temperatur 38,5 bis 40,2°.

23. November: Urin: Sed. viel. Epithelien, spärlich Leukozyten, reichlich Bakterien. Im Blut 100 Leukozyten. N = 6,0%, Ly = 82,0%. Mononukleäre 12,0%, Eosinophile 0,0%. Blutplättchen leicht vermindert. Blut läßt sich schlecht ausstreichen.

25. November: Transfusion von 330 ccm Blut eines Pneumoniekranken mit 13.000 Leukozyten; Leukozyten am Abend vor der Transfusion: 330; nach der Transfusion: 300.

26. November: Hyperpyretischer Zustand, Puls 110—120; Leukozyten 700.

27. November: Exitus letalis.

Sektion (Prof. *Roeßle*, S. N. 664/24) Auszug: chronische Allgemeininfektion durch schleichende linksseitige Pyelitis mit aufsteigender, fein abszedierender Pyelonephritis und wahrscheinlich temporär vollkommenem Verschluß des linken Harnleiters mit hochgradiger Hydronephrose infolge Klemmung durch die das ganze Becken ausfüllende myomatöse Gebärmutter. Großes verkalktes Myom im Bereich des Beckenbodens, geringe rechtsseitige Hydronephrose, starke hyperämische Milzhyperplasie mit leichter frischer Erweichung. Terminale Pneumonie; leichte myeloische Hyperplasie des Knochenmarkes. Chronischer Ileus, besonders des Dickdarms. Hochgradige

chronische, pigmentierte Colitis (Pseudomelanose), geringer chronischer Magenkatarrh, kleines, frisches Geschwür des Pylorusmagens aus hämorrhagischer Erosion. Alte Fettsucht und frühere Hypertrophie des Herzens; starke chronische Tonsillitis, allgemeine schwere Arteriosklerose, leichte Hyperplasie und Entfettung der Nebennieren. Zunge: stark borkig, rissig, Tonsillen von Schwielen und Pfröpfen durchsetzt und mißfarben, Gaumen ebenfalls belegt mit einem bräunlichen, fast schuppenartigen Belag. Herz: Alle Klappen zeigen nur die dem Alter entsprechenden leichten Verhärtungen; 2 Klappen der großen Körperschlagader sind miteinander schwach verwachsen. Milz: auf das mehrfache vergrößert (300 g), Kapsel reißt leicht ein, ist etwas zottig und trüb, übermäßig gespannt. Milz schneidet sich weich, am Messer bleibt dunkelrote Pulpa haften, die aber nicht stark erweicht ist. Die Farbe spielt ins Braunrote; andere Bauteile, außer dem groben Gerüst, sind nicht sichtbar; mikroskopisch fast reine Stauungsmilz, etwas Dissoziation, keine fremden Zellelemente, insbesondere keine myeloische Metaplasie; geringe hyaline Sklerosen der Art. penicillatae. Leber: schlaff, mittelgroß, auf der Schnittfläche sehr blutreich, von schwer sichtbarer, engmaschiger Zeichnung, fettlos. Knochenmark, mikroskopisch: sehr spärliches myeloides Mark mit sehr wenigen Erythroblasten und außerordentlich wenigen Leukozyten und Erythrozyten.

Diese Krankheit ist also eine von einer infizierten Hydronephrose ausgehende, ohne hämorrhagische Diathese, ohne kardiale Symptome und mit beinahe vollständigem Schwinden der Granulozyten aus Blut und Knochenmark verlaufende Sepsis, deren primäre Ursache das die Harnleiter komprimierende Myom darstellt; eine Agranulozytose im *Schultz*'schen Sinne ist sie also nicht. Die Beläge im Rachen und das frische Magengeschwür können auch hier die Folge der durch Granulozytenschwund verminderten Abwehrkräfte sein.

Diese beiden Fälle, besonders der erste, sind dem 1907 von *Türk* beschriebenem Fall einer 45jährigen Frau, die an einer Staphylokokkensepsis mit Endokarditis und Hautembolien erkrankt war, sehr ähnlich. Die Leukozyten betrugen dort 940, N = 0,0 %, Ly = 93 %, Monozyten = 4,4 %, Plasmazellen = 1,5 %; Eosinophile, Myelozyten und Mastzellen fehlten. Die Milz war nicht septisch erweicht, im Knochenmark waren nur spärlich Leukozyten. *Türk* nahm an, daß schon vor der Krankheit der Granulozytenapparat verkümmert war. Dies mag auch, wie schon angedeutet, für unsern Fall 1 möglich sein; denn es ist wohl denkbar, daß ein Mensch, der als Fehlbildungen eine Leberzyste, akzessorische Leberläppchen, Nierenzysten, Darm-, Cervix- und Uteruspolype, Uterusmyome, ein Dünndarmlipom und *Graser*'sche Divertikel aufweist, auch ein „verkümmertes" Granulozytensystem hat.

Im Fall 1 wie im Fall 2 ist die Nebennierenrinde fast vollkommen fettlos; dies sollte dazu veranlassen, bei zukünftigen

Fällen von Granulozytenschwund bei der Sektion dies Organ näher zu untersuchen, da es nicht ausgeschlossen ist, daß von ihm den Granulozytenschwund begünstigende Momente ausgehen könnten.

Werner Schultz behauptet, daß die Agranulozytose nicht den septischen Erkrankungen zuzurechnen sei. Um dies zu stützen führt er an, daß einerseits bei einer Sepsis haemorrhagische Diathese, Thrombopenie und Anämie besteht, andererseits bei der Agranulozytose ulzeröse Prozesse im Rachen und im Magen-Darmkanal, fast immer Ikterus und viel Megakaryozyten im Knochenmark vorhanden sind, dagegen keine klinisch nachweisbare Blutungsbereitschaft, keine endokarditischen Symptome, keine vorangehende Infektionsquelle (Tonsillenabszesse und ähnliches), keine septische Schwellung der Milz, keine ernstliche Schädigung des Erythrozytenapparates.

Demgegenüber steht fest, daß septische Erkrankungen sowohl mit stärkster Leukopenie und vollständigem oder fast vollständigem Granulozytenschwund verlaufen können (Fall 1 von *Türk,* unsere beiden Fälle), als auch ohne hämorrhagische Diathese (unsere beiden Fälle) ohne Thrombopenie (*Türk,* Fall 1: „Blutplättchen kaum etwas zahlreicher"; *Zadek,* Fall 3: Plättchen 950,000; unser Fall 1) und ohne Anämie *(Türk,* Fall 1: R = 5,245 Millionen, Hgb. = 92% der Norm). Alsdann ist es bekannt, daß bei septischen Zuständen ulzerösnekrotisierende Prozesse an den Schleimhäuten sowie auch Ikterus vorkommen kann. Fernerhin verläuft nicht jede Sepsis mit endokarditischen Symptomen *(Elkeles,* Fall 2; unser Fall 2), noch mit septischem Milztumor (*Türk,* Fall 1; unser Fall 1), und was die primäre Infektionsquelle betrifft, so läßt sie sich noch jetzt bei der Sepsis nicht immer auffinden, sonst hätte sich der von *Leube* geschaffene Ausdruck der „kryptogenetischen" Septikopyämie nicht erhalten. Schließlich kann bei der Sepsis das durch Venenpunktion gewonnene Blut steril sein (*Türk,* Fall 1; *Zadek,* Fall 3 und 5) und im Knochenmark kann sich der erythropoetische Apparat (*Türk,* Fall 1) und auch die Megakaryozyten *(David)* normal verhalten.

Haltbare differential-diagnostische Merkmale zwischen der Agranulozytose und septischen Erkrankungen bestehen also nicht. Die Uebergänge sind fließend.

Aus unserer zweiten Zusammenstellung ist zu entnehmen, daß bei den verschiedenen infektiös-septischen Erkrankungen sowohl ihre Leukozytenwerte (von 900 bis 100) als auch ihre Neutrophilenzahlen (von 672 bis null) auch fließende Uebergänge aufweisen.

Das eine Mal verläuft die Sepsis lehrbuchgemäß mit positivem bakteriologischem Blutbefund, mit hämorrhagischer Diathese, Endokarditis, Leukozytose, Anämie und Thrombopenie, ein anderes Mal fehlt ihr die Leukozytose und vielleicht auch der positive bakteriologische Blutbefund. In weiteren Fällen besteht neben den gewöhnlichen Symptomen Leukopenie, die hochgradig sein und mit vollständigem Granulozytenschwund einhergehen kann. In noch anderen Fällen kann dazu die Blutungsbereitschaft fehlen, und endlich kommt es vor, daß positiver bakteriologischer Blutbefund, haemorrhagische Diathese, Endokarditis, Anämie und Thrombopenie vermißt werden und neben dem hohen Fieber, schweren Allgemeinzustand nur höchste Leuko- und Granulopenie besteht und, durch letztere bedingt, nekrotisierende Vorgänge an den verschiedensten Schleimhäuten.

Ist es zu einem solchen Krankheitsbild gekommen, so haben wir die von *Schultz* beschriebene Agranulozytose vor uns.

Unser erster Fall wäre daher, bestünde nicht die akute Endokarditis, als Agranulozytose zu bezeichnen; er kommt ihr also sehr nahe und bildet den Uebergang von der Agranulozytose zu den septischen Erkrankungen. Der zweite Fall, mit seiner eitrigen Pyelonephritis, läßt seine septische Natur leichter erkennen.

Die Agranulozytose ist also keine selbständige Krankheit, sondern stellt eine Abart von septischen Erkrankungen dar. Warum aber eine septische Erkrankung auf diese Art und Weise verlaufen kann, ob besonders virulente Keime, ob eine angeborene oder erworbene Schwäche des Knochenmarks, speziell des Granulozytenapparates besteht, läßt sich nicht entscheiden.

Die eingangs gestellte Frage muß dahin beantwortet werden, daß die Agranulozytose keine essentielle, sondern eine symptomatische Erkrankung darstellt, eine atypische Sepsis.

Dieser Symptomenkomplex sollte daher als „Sepsis agranulocytotica“ bezeichnet werden.

Literatur:

Schultz: D. med. W. 1922, Nr. 44. — Leon: D. Arch. f. kl. M. 1923, Bd. 143, H. 1 u. 2. — Friedemann: M. Kl. 1923, Nr. 41. — Petri: D. med. W. 1924, Nr. 30. — Lovett: Journ. of Amer. med. Assoc. 1924, Vol. 83, pag. 1498. — Gimplinger: M. Kl. 1924, Nr. 31. — Lauter: M. Kl. 1924, Nr. 38. — Elkeles: M. Kl. 1924, Nr. 46. — Zadek: M. Kl. 1925, Nr. 19. — David: M. Kl. 1925, Nr. 33. — Schultz und Jacobowitz: M. Kl. 1925, Nr. 44. — Ehrmann und Preuß: Kl. W. 1925, Nr. 6. — Bantz: M. med. W. 1925, Nr. 29. —

Licht und Hartmann: D. med. W. 1925, Nr. 37. — Rotter: Virch. Arch. 1925, Bd. 258, Heft 1/2. — Türk: W. kl. W. 1907, Nr. 6. — Stursberg: M. Kl. 1912, Nr. 13. — Frank: B. kl. W. 1915, Nr. 37 u. 41. — Rütimeyer: Schw. med. W. 1921, Nr. 34. — Bantz: M. Kl. 1923, Nr. 51/52. — Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923. — Mohr und Staehelin: Handbuch d. Inneren Medizin 1925. — Basch: Fol. Haematolog. 1925, Mai.